

Elżbieta Kozek, Tomasz Klupa, Przemysław Witek, Maciej Małecki, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Fibrynogen jako czynnik ryzyka choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 2

Fibrinogen as a coronary risk factor in patients with type 2 diabetes mellitus

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** W badaniach epidemiologicznych i klinicznych wykazano, że podwyższone stężenie fibrynogenu w osoczu stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. U chorych na cukrzycę typu 2 częściej i wcześniej rozwijają się zmiany miażdżycowe i ich kliniczne objawy, w tym choroba wieńcowa, a także wzrasta śmiertelność spowodowana powikłaniami miażdżycy. Podwyższenie stężenia fibrynogenu i związana z tym nadkrzepliwość oraz subkliniczny stan zapalny mogłyby wyjaśniać zwiększone ryzyko miażdżycy w tej grupie chorych.

Celem pracy była ocena zmian stężenia fibrynogenu u chorych na cukrzycę typu 2 oraz w grupie osób bez cukrzycy zależnie od obecności choroby wieńcowej, analiza wpływu wyrównania metabolicznego, płci, wieku, palenia tytoniu, wskaźników BMI i WHR na stężenie fibrynogenu oraz ocena niezależnych czynników ryzyka choroby wieńcowej w obu badanych grupach.

**MATERIAŁ I METODY.** Badanie przeprowadzono u 114 osób: u 61 chorych na cukrzycę typu 2 w wieku  $58,6 \pm 7,8$  roku (26 mężczyzn i 35 kobiet) oraz u 53 osób w wieku  $53,2 \pm 8,6$  roku (20 mężczyzn

i 33 kobiet), u których nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Dokonano analizy parametrów klinicznych i biochemicznych. Stężenie fibrynogenu w otrzymanym osoczu oznaczano, posługując się zmodyfikowaną metodą Claussa (*Fibrin-timer, Behringwerke*).

**WYNIKI.** Stężenie fibrynogenu u chorych na cukrzycę i chorobę wieńcową było statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez choroby wieńcowej ( $3,05 \pm 0,75$  vs.  $2,45 \pm 0,85$  g/l;  $p < 0,01$ ) oraz w porównaniu z osobami bez cukrzycy niezależnie od występowania choroby wieńcowej (odpowiednio  $2,61 \pm 0,66$  i  $2,30 \pm 0,56$  g/l;  $p < 0,01$ ). Niezależnymi czynnikami wpływającymi na stężenie fibrynogenu były palenie tytoniu ( $p < 0,001$ ) i wiek chorych ( $p < 0,05$ ). W analizie tej wykazano także, że niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą wieńcową u chorych na cukrzycę były obecność mikroalbuminurii ( $p < 0,01$ ) oraz podwyższone stężenie fibrynogenu ( $p < 0,05$ ), natomiast u osób bez cukrzycy — podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego ( $p < 0,05$ ).

**WNIOSKI.** U badanych chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą wieńcową stężenie fibrynogenu było istotnie wyższe. Na stężenie fibrynogenu wpływały palenie tytoniu i wiek pacjentów. Niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą wieńcową u chorych na cukrzycę były obecność mikroalbuminurii oraz podwyższone stężenie fibrynogenu, natomiast u chorych bez cukrzycy — podwyższone stężenie cholesterolu.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, fibrynogen, choroba wieńcowa

Adres do korespondencji: Dr med. Elżbieta Kozek  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel.: (0 12) 421 39 72, faks: (0 12) 421 97 86  
e-mail: ela\_kozek@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 265-271  
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 1.10.03 Przyjęto do druku: 17.11.03

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION.** Epidemiological and clinical studies have demonstrated that increased plasma fibrinogen concentration is an independent cardiovascular risk factor. Patients with type 2 diabetes mellitus more frequently and earlier than others develop atherosclerotic lesions and their clinical manifestations, including coronary artery disease; mortality due to atherosclerotic complications is also increased. Elevated fibrinogen with subsequent hypercoagulability and subclinical inflammatory state may account for increased atherosclerotic risk in these patients. Aim of the study. Evaluation of changes in fibrinogen in patients with type 2 diabetes mellitus and nondiabetics in relation to coronary artery disease, effect of metabolic normalisation, sex, age, smoking, BMI and WHR on fibrinogen and assessment of independent coronary risk factors in the two study groups.

**MATERIAL AND METHODS.** The study was conducted in 114 patients, including 61 with type 2 diabetes mellitus, aged  $58.6 \pm 7.8$  years, 26 males and 35 females, and 53 patients aged  $53.2 \pm 8.6$  years, 20 males and 33 females, without carbohydrate abnormalities. Clinical and biochemical parameters were analysed. Plasma fibrinogen was measured using the modified Clauss method (*Fibrintimer, Behringwerke*).

**RESULTS.** Fibrinogen concentration in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease was significantly higher than in diabetics without coronary artery disease ( $3.05 \pm 0.75$  vs.  $2.45 \pm 0.85$  g/l;  $P < 0.01$ ) and in diabetics irrespective of the presence of coronary artery disease ( $2.61 \pm 0.66$  and  $2.30 \pm 0.56$  g/l;  $P < 0.01$ ). Multiple regression analysis revealed that smoking ( $P < 0.001$ ) and age ( $P < 0.05$ ) independently modify fibrinogen concentration. Multiple regression analysis also revealed that independent risk factors associated with coronary artery disease in diabetics are microalbuminuria ( $P < 0.01$ ) and fibrinogen ( $P < 0.05$ ), whereas in nondiabetics it is total cholesterol ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS.** In this study type 2 diabetics with coronary artery disease had significantly higher fibrinogen concentration. Fibrinogen concentration was independently modified by smoking and age. Independent risk factors associated with coronary artery disease in diabetics were microalbuminuria and fibrinogen, whereas in nondiabetics it was total cholesterol.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, fibrinogen, coronary heart disease

**Wstęp**

W badaniach epidemiologicznych i klinicznych wykazano, że podwyższone stężenie fibrynogenu w osoczu stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [1–7]. Z badań *Norwick Park Heart Study* wynika, że częstość choroby wieńcowej u osób z podwyższonym stężeniem fibrynogenu jest wyższa niż u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu [3]. Wykazano także, że u osób znajdujących się w najwyższym tercylu stężeń fibrynogenu relatywne ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest 2–3-krotnie większe niż u osób zaliczonych do najniższego tercyla [7].

Mechanizmy wpływu podwyższonego stężenia fibrynogenu na aterogenezę są częściowo poznane [8, 9]. Zmniejsza on nietrombogenność ściany naczyniowej, stymuluje chemotaksję i proliferację komórek uczestniczących w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej, nasila adhezję i agregację płytek krwi, zwiększa lepkość krwi oraz współdziała w procesie aterogenezy z lipoproteinami. Fibrynogen jest nie tylko wskaźnikiem nadkrzepliwości, ale także jako białko ostrej fazy — wskaźnikiem stanu zapalnego. Doniesienia z ostatnich lat dowodzą roli subklinicznego stanu zapalnego zarówno w patogenezie miażdżycy, jak i jako czynnika ryzyka ostrych epizodów wieńcowych [10].

U chorych na cukrzycę 2 typu częściej i wcześniej rozwijają się zmiany miażdżycowe i ich objawy kliniczne, w tym choroba wieńcowa, a także wzrasta śmiertelność spowodowana powikłaniami miażdżycy [11, 12]. Podwyższenie stężenia fibrynogenu, nadkrzepliwość oraz subkliniczny stan zapalny mogłyby wyjaśniać zwiększone ryzyko miażdżycy w tej grupie chorych.

Celem pracy była ocena zmian stężenia fibrynogenu u chorych na cukrzycę typu 2 oraz w grupie osób bez cukrzycy zależnie od obecności choroby wieńcowej, analiza wpływu wyrównania metabolicznego, płci, wieku, palenia tytoniu, wskaźników BMI i WHR na stężenie fibrynogenu oraz ocena niezależnych czynników ryzyka choroby wieńcowej w obu badanych grupach.

**Materiał i metody**

Badanie przeprowadzono u 114 osób: u 61 chorych na cukrzycę typu 2 w wieku  $58,6 \pm 7,8$  roku (26 mężczyzn i 35 kobiet) oraz u 53 osób w wieku  $53,2 \pm 8,6$  roku (20 mężczyzn i 33 kobiet), u których nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Z badania wykluczono osoby z dodatkowymi schorzeniami, które mogą wpływać na układ hemostazy, takimi jak: schorzenia wątroby, nerek, sta-

ny zapalne, urazy oraz chorych stosujących leki przeciwzakrzepowe, antyagregacyjne, hipolipemizujące, glikokortykoidy, kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą, osoby nadużywające alkoholu oraz chorych z ostrym zawałem serca i z niestabilną chorobą wieńcową, a także z jawną nefropatią cukrzycową.

U każdego uczestnika przeprowadzano badania kliniczne i wykonano badania biochemiczne. Ciśnienie tętnicze mierzono za pomocą sfigmomanometru, 2-krotnie po 10-minutowym odpoczynku w pozycji siedzącej. Mierzono masę ciała i wzrost, obliczano wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz mierzono obwód talii i bioder, na podstawie którego wyliczano wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist:hip ratio*).

Krew do badań pobierano rano w godzinach 7.00–8.00, na czczo. Krew do oznaczenia stężenia fibrynogenu pobierano bez zacisku ramienia, używając jako antykoagulantu roztworu cytrynianu jednosodowego o stężeniu 0,11 mol/l w proporcji: –0,2 ml cytrynianu + 1,8 ml krwi. Natychmiast po pobraniu krew odwirowywano w wirówce z chłodzeniem. Fibrynogen w otrzymanym osoczu oznaczano zmodyfikowaną metodą Claussa (*Fibrintimer, Behringwerke*).

Krew do oznaczenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) pobierano, posługując się EDTA jako antykoagulantem. Stężenie HbA<sub>1c</sub> oznaczano metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej przy użyciu aparatu *Variant, BioRad*, stężenie lipidów — metodami enzymatycznymi [CHOD-PAP (Hitachi 917)].

Pomiaru stężenia albuminy w moczu dokonywano metodą immunoturbidymetryczną. Mikroalbuminurię rozpoznawano na podstawie 2-krotnego badania wydalania albuminy w moczu dobowym, gdy wartości zawierały się w przedziale 30–300 mg na dobę. Chorobę wieńcową rozpoznawano na podstawie charakterystycznego wywiadu (stabilnej dławicy piersiowej, przebytego zawału serca, przebytej diagnostyki koronarograficznej i zabiegów rewaskularyzacyjnych) oraz badań EKG.

Analiza statystyczna wyników obejmowała analizę wariancji, test *t*-Studenta oraz test Sheefego, a także analizę wielokrotnej regresji krokowej.

## Wyniki

W tabelach 1 i 2 przedstawiono charakterystykę badanych grup oraz wartości ocenianych parametrów zależnie od obecności choroby wieńcowej. Chorzy na cukrzycę byli starsi niż osoby bez cukrzycy ( $p < 0,001$ ). Pacjenci z chorobą wieńcową w grupie osób bez cukrzycy również byli starsi ( $p < 0,01$ ) niż badani bez choroby wieńcowej, nie stwierdzono natomiast takich różnic u chorych na cukrzycę. Pacjenci

z cukrzycą bez względu na obecność choroby wieńcowej oraz osoby bez cukrzycy z chorobą wieńcową wykazywali istotnie wyższy BMI ( $p < 0,01$ ) oraz istotnie wyższy WHR ( $p < 0,001$ ) niż osoby bez cukrzycy i bez choroby wieńcowej. Czas trwania cukrzycy u pacjentów z chorobą wieńcową był istotnie dłuższy ( $p < 0,05$ ). Stężenie fibrynogenu u chorych na cukrzycę z chorobą wieńcową było statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez choroby wieńcowej ( $p < 0,01$ ) oraz w porównaniu z osobami bez cukrzycy niezależnie od obecności choroby wieńcowej ( $p < 0,01$ ). Stężenie cholesterolu frakcji HDL było istotnie niższe u chorych na cukrzycę i u pacjentów z chorobą wieńcową bez cukrzycy niż u osób bez cukrzycy i bez choroby wieńcowej ( $p < 0,01$ ). Badani z chorobą wieńcową bez cukrzycy wykazywali wyższe stężenie cholesterolu całkowitego ( $p < 0,05$ ) niż osoby bez choroby wieńcowej. U pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą stwierdzono wyższe stężenie HbA<sub>1c</sub>, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,08$ ).

W celu wyeliminowania wzajemnych wpływów czynników ryzyka choroby wieńcowej przeprowadzono analizę wielokrotnej regresji krokowej. Wyniki przedstawiono w tabelach 3 i 4. Wykazano, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na stężenie fibrynogenu są palenie tytoniu ( $p < 0,001$ ) i wiek chorych ( $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono natomiast niezależnego wpływu na stężenie fibrynogenu obecności cukrzycy, jej wyrównania, wskaźników lipidowych oraz BMI i WHR. Na stężenie cholesterolu niezależnie wpływała płeć ( $p < 0,05$ ), natomiast związek cholesterolu i cukrzycy pozostawał na granicy istot-

**Tabela 1. Charakterystyka badanych grup (\*różnica istotna przy poziomie  $p < 0,05$ )**

	Chorzy na cukrzycę	Osoby bez cukrzycy
n	61 (K 35, M 26)	53 (K 33, M 20)
Wiek (lata)	58,6 ± 7,8*	53,2 ± 8,6*
Choroba wieńcowa (n)	39 (K 21, M 18)	19 (K 9, M 10)
Nadciśnienie tętnicze (n)	47	23
Retinopatia cukrzycowa (n)	8	–
Mikroalbuminuria (n)	20	–
Leczenie cukrzycy (n)	27 — leki doustne 5 — dieta 25 — insulina 4 — leczenie skojarzone	–
Palenie tytoniu (n)	26	16

**Tabela 2. Średnie wartości badanych wskaźników i istotność różnic między nimi u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy zależnie od obecności choroby wieńcowej (podane wartości p dotyczą różnic w obrębie grup)**

	Chorzy na cukrzycę			Osoby bez cukrzycy		
	z CHD	bez CHD	p	z CHD	bez CHD	p
n	39	22		19	34	
Wiek (lata)	59,4 ± 8,1	57,2 ± 7,38	0,31	58,0 ± 9,5*	50,5 ± 6,9*	0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,69 ± 4,59	27,90 ± 4,19	0,13	28,62 ± 3,7*	25,6 ± 2,79*	0,001
WHR	0,89 ± 0,09	0,88 ± 0,07	0,77	0,88 ± 0,09*	0,79 ± 0,07*	0,0005
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,64 ± 1,4	7,04 ± 1,05	0,08			
Fb [g/l]	3,05 ± 0,75*	2,45 ± 0,85*	0,007	2,61 ± 0,66	2,30 ± 0,56	0,08
Ch [mmol/l]	5,55 ± 1,03	5,40 ± 0,88	0,5	6,08 ± 0,93*	5,47 ± 1,00*	0,03
Tg [mmol/l]	2,14 ± 1,98	1,52 ± 0,68	0,1	1,90 ± 1,19	1,57 ± 1,07	0,3
LDL [mmol/l]	3,37 ± 0,89	3,32 ± 0,83	0,8	3,63 ± 0,86	3,17 ± 0,95	0,08
HDL [mmol/l]	1,34 ± 0,32	1,43 ± 0,33	0,3	1,37 ± 0,24*	1,68 ± 0,39*	0,002
Czas trwania cukrzycy (lata)	7,12 ± 3,57*	4,95 ± 4,01*	0,03			

CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist:hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; Fb — fibrynogen; Ch — cholesterol całkowity; Tg — triglicerydy; LDL — cholesterol frakcji LDL; HDL — cholesterol frakcji HDL

**Tabela 3. Analiza wielokrotnej regresji krokowej — zmienne zależne: fibrynogen, cholesterol frakcji HDL, wskaźnik talia/biodra**

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	B	Błąd standardowy B	p
Fb R <sup>2</sup> = 0,3 R <sup>2</sup> p = 0,29	Palenie tytoniu	0,59	0,13	0,00002
	Wiek	0,18	0,007	0,02
HDL R <sup>2</sup> = 0,22 R <sup>2</sup> p = 0,20	Płeć	-0,22	0,06	0,0006
	Cukrzyca	-0,14	0,06	0,02
WHR R <sup>2</sup> = 0,54 R <sup>2</sup> p = 0,53	Płeć	0,09	0,01	0,00001
	Nadciśnienie tętnicze	0,06	0,01	0,00001

R<sup>2</sup> p — R<sup>2</sup> poprawiony; Fb — fibrynogen; HDL — cholesterol frakcji HDL; WHR (*waist:hip ratio*) — wskaźnik talia/biodra

**Tabela 4. Analiza wielokrotnej regresji krokowej: chorzy na cukrzycę typu 2 (DM2+), pacjenci bez cukrzycy typu 2 (DM2-); zmienna zależna: choroba wieńcowa**

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	B	Błąd standardowy B	p
DM2 (+) Choroba wieńcowa R <sup>2</sup> = 0,31 R <sup>2</sup> p = 0,27	Mikroalbuminuria	0,36	0,12	0,003
	Fibrynogen	0,17	0,07	0,01
DM2 (-) Choroba wieńcowa R <sup>2</sup> = 0,45 R <sup>2</sup> p = 0,34	Cholesterol całkowity	0,24	0,11	0,04
	Cholesterol frakcji HDL	-0,34	0,20	0,09

R<sup>2</sup> p — R<sup>2</sup> poprawiony; HDL — cholesterol frakcji HDL

ności statystycznej ( $p = 0,06$ ), podobnie jak związek stężenia triglicerydów z chorobą wieńcową ( $p = 0,08$ ) oraz zależność między stężeniem cholesterolu frakcji LDL a płcią ( $p = 0,05$ ). W analizie wielokrotnej regresji krokowej wykazano niezależny istotny związek stężenia cholesterolu frakcji HDL z płcią ( $p < 0,001$ ) oraz cholesterolu frakcji HDL z obecnością cukrzycy ( $p < 0,05$ ), natomiast związek stężenia cholesterolu frakcji HDL z obecnością choroby wieńcowej pozostawał na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,05$ ). Wskaźnik talia/biodra wykazywał niezależny związek z płcią ( $p < 0,001$ ) oraz z wartością ciśnienia tętniczego ( $p < 0,001$ ).

Analiza wielokrotnej regresji krokowej pozwoliła także stwierdzić, że niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą wieńcową u chorych na cukrzycę były obecność mikroalbuminurii ( $p < 0,01$ ) oraz podwyższone stężenie fibrynogenu ( $p < 0,05$ ), natomiast u osób bez cukrzycy — podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego ( $p < 0,05$ ) (tab. 4).

## Dyskusja

W obecnym badaniu wykazano wyższe stężenie fibrynogenu u chorych na cukrzycę niż u badanych bez cukrzycy, a także istotne różnice stężenia fibrynogenu u chorych na cukrzycę zależnie od występowania choroby wieńcowej; u pacjentów bez cukrzycy takiej zależności nie stwierdzono. Na podstawie analizy regresji krokowej wykazano również, że stężenie fibrynogenu było jednym z niezależnych czynników ryzyka choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę. Wcześniej Ganda stwierdził wzrost stężenia fibrynogenu zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2, jednak niezależnymi czynnikami wpływającymi na stężenie fibrynogenu były cukrzyca typu 2 oraz powikłania naczyniowe [13]. W cytowanym badaniu wykazano również, że fibrynogen był jednym z 3 niezależnych czynników ryzyka powikłań naczyniowych, obok czasu trwania cukrzycy i nadciśnienia tętniczego.

W innych badaniach stwierdzono, że podwyższone stężenie fibrynogenu u chorych na cukrzycę typu 2 ściśle zależy od wieku i obecności powikłań naczyniowych [14, 15]. W badaniu autorów niniejszej pracy również potwierdzono znaczenie wieku jako jednego z niezależnych czynników determinujących stężenie fibrynogenu. Należy jednak mieć na uwadze, że chorzy na cukrzycę cechowali się starszym wiekiem, lecz tylko w porównaniu z osobami bez cukrzycy i bez choroby wieńcowej, a zatem podwyższenie stężenia fibrynogenu u chorych na cukrzycę było determinowane nie tylko przez wiek. Wykazano także, że cho-

roba wieńcowa występowała u osób dłużej chorujących na cukrzycę.

Mechanizm wzrostu stężenia fibrynogenu u chorych na cukrzycę, a także jego rola w aterogenezie nie są całkowicie wyjaśnione. W badaniach prowadzonych u osób bez cukrzycy obserwuje się zależność między stężeniem fibrynogenu a stężeniem insuliny, wartościami BMI i WHR, obecnością zaburzeń lipidowych oraz nadciśnienia tętniczego, a więc elementami wchodzącymi w skład zespołu metabolicznego [15–20]. Wykazano także niezależny związek między stężeniem insuliny a stężeniem fibrynogenu u chorych bez cukrzycy, którzy wykazują hiperinsulinemię i insulinoporność. Przypuszcza się również, że w zespole metabolicznym synteza fibrynogenu może być stymulowana przez interleukinę 6 uwalnianą z tkanki tłuszczowej [18].

W obecnym badaniu zarówno u chorych na cukrzycę bez względu na obecność choroby wieńcowej, jak i u pacjentów z chorobą wieńcową bez cukrzycy wykazano podwyższone wartości BMI i WHR, a także obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z osobami bez cukrzycy i bez choroby wieńcowej, natomiast nie stwierdzono zależności między stężeniem fibrynogenu a tymi parametrami. Wiadomo, że podwyższone stężenie fibrynogenu zwiększa ryzyko miażdżycy przez nasilenie trombinogenezy, co dotyczy także chorych na cukrzycę [21–25]. Fibrynogen, po aktywacji przez trombinę, tworzy sieć fibrynową o różnej strukturze. Ze względu na hiperglikemię i proces glikacji cząsteczek fibrynogenu, a także fibryny, powstająca sieć fibrynowa może być nieprawidłowa. Aterogenne działanie fibrynogenu, fibryny, jak również produktów ich rozpadu może się także wiązać ze zdolnością łączenia się fibrynogenu z lipoproteinami LDL, co sprzyja akumulacji LDL i Lp(a) w obrębie ściany naczynia i prowadzi do wytworzenia płytki miażdżycowej. W ten sposób długotrwała hiperglikemia i dyslipidemia mogłyby prowadzić do angiopatii cukrzycowej. W obecnym badaniu nie wykazano jednak związku między stężeniem fibrynogenu a HbA<sub>1c</sub> i lipidami oraz nie znaleziono niezależnego związku między stężeniem fibrynogenu a cukrzycą, co dowodzi roli niezwiązanych z cukrzycą czynników prowadzących do wzrostu stężenia fibrynogenu w tej grupie chorych.

Silnym, niezależnym czynnikiem wpływającym na wzrost stężenia fibrynogenu, oprócz wieku, okazało się palenie tytoniu. Związek palenia tytoniu i podwyższonego stężenia fibrynogenu opisuje wielu autorów [26, 27]. Przypuszcza się, że nikotyna, poprzez przewlekłą stymulację makrofagów, powodu-

je wzrost produkcji interleukiny 6 — mediatora reakcji ostrej fazy. Interleukina 6, przez aktywację czynników transkrypcyjnych genu dla łańcucha  $\beta$  fibrynogenu, nasila jego syntezę.

W obecnym badaniu stwierdzono, że u chorych na cukrzycę mikroalbuminuria oraz stężenie fibrynogenu niezależnie wiązały się z chorobą wieńcową. Nie wykazano natomiast związku stężenia fibrynogenu i mikroalbuminurii. Rezultaty dotychczasowych badań zależności fibrynogenu i albuminurii u chorych na cukrzycę są zróżnicowane i wydaje się, że związek ten zależy głównie od ciężkości albuminurii [28–33]. Chorzy z makroalbuminurią mają wysokie stężenie fibrynogenu, natomiast w przypadku mikroalbuminurii wyniki są różne. Według niektórych autorów związek między albuminurią a fibrynogenem tłumaczy zwiększoną chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią cukrzycową. Zależności tej dowiedziono także w grupie chorych na cukrzycę typu 1, w której fibrynogen uznano za czynnik ryzyka nefropatii oraz chorób układu sercowo-naczyniowego [34].

Podsumowując, u badanych chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą wieńcową wykazano istotnie wyższe stężenie fibrynogenu w porównaniu z grupą osób z cukrzycą bez choroby wieńcowej oraz osób bez cukrzycy niezależnie od obecności choroby wieńcowej. Na podstawie analizy wielokrotnej regresji krokowej wykazano, że wśród badanych parametrów na stężenie fibrynogenu niezależnie wpływają palenie tytoniu i wiek chorych, a także, że niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą wieńcową u chorych na cukrzycę są podwyższone stężenie fibrynogenu oraz obecność mikroalbuminurii, natomiast u chorych bez cukrzycy — podwyższone stężenie cholesterolu.

## PIŚMIENICTWO

- Bolibar I., Kienast J., Thompson S.G., Matthias R., Niessner H., Fechrup C.: Relation of fibrinogen to presence and severity of coronary artery disease is independent of other coexisting heart disease. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Am. Heart J.* 1993; 125: 1601–1605.
- Heinrich J., Balleisen L., Schulte H., Assmann G., van de Loo J.: Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 54–59.
- Folsom A.R., Wu K.K., Davis C.E., Conlan M.G., Sorlie P.D., Szklo M.: Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191–205.
- Scarabin P.Y., Aillaud M.F., Amouyel P., Evans A., Luc G., Ferrieres J. i wsp.: Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction — the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb. Haemost.* 1998; 80: 749–756.
- Meade T.W., Mellows S., Brozovic M., Miller G.J., Chakrabarti R.R., North W.R. i wsp.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533–537.
- Eriksson M., Egberg N., Wamala S., Orth-Gomer K., Mittleman M.A., Schenck-Gustafsson K.: Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 67–72.
- Ernst E., Resch K.L.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 956–963.
- Ernst E., Koenig W.: Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc. Med.* 1997; 2: 115–125.
- Folsom A.R.: Fibrinogen and cardiovascular risk markers. *Blood Coag. Fibrinol.* 1999; (supl. 1): S13–S16.
- Mendall M.A., Patel P., Ballam L., Strachan D., Northfield T.C.: C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061–1065.
- Donahue R.P., Orchard T.J.: Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15: 1141–1146.
- Kannel W.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Belanger A.J., Gagnon D.R.: Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am. Heart J.* 1990; 120: 672–676.
- Ganda O.P., Arkin C.F.: Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245–1250.
- Missov R.M., Bots M.L., Stolk R.P.: Plasma fibrinogen in NIDDM. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 157–159.
- Eliasson M., Roder M.E., Dinesen B., Evrin P.E., Lindahl B.: Proinsulin, intact insulin, and fibrinolytic variables and fibrinogen in healthy subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1252–1255.
- Valek J., Valkova L., Vlasakova Z., Topinka V.: Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with hyperinsulinemia and the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 2229–2233.
- Margaglione M., Di Minno G., Grandone E., Vecchione G., Celentano E., Cappucci G. i wsp.: Raised plasma fibrinogen concentrations in subjects attending a metabolic ward—relation to family history and vascular risk factors. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 579–583.
- Nabulsi A.A., Folsom A.R., Heiss G., Weir S.S., Chambless L.E., Watson R.L., Eckfeldt J.H.: Fasting hyperinsulinemia and cardiovascular disease risk factors in nondiabetic adults: stronger associations in lean versus obese subjects. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism* 1995; 44: 914–922.
- Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M., Tofler G.H., Singer D.E., Murphy-Sheehy P.M. i wsp.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221–228.
- Imperatore G., Riccardi G., Iovine C., Rivellese A.A., Vaccaro O.: Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21: 649–654.
- Ceriello A., Taboga C., Giacomello R., Falletti E., De Stasio G., Motz E. i wsp.: Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 430–432.
- Vague P., Juhan-Vague I.: Fibrinogen, fibrinolysis and diabetes mellitus: a comment. *Diabetologia* 1997; 40: 738–740.
- Giannitsis E., Siemens H.J., Mitusch R., Tettenborn I., Wiegand U., Schmucker G. i wsp.: Prothrombin fragments F1+2, thrombin-antithrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 1999; 15: 269–274.

24. Shats E.A., Nair C.H., Dhall D.P.: Interaction of endothelial cells and fibroblasts with modified fibrin networks: role in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997; 129: 9–15.
25. Lowe G.D., Rumley A.: Fibrinogen and its degradation products as thrombotic risk factors. *Ann. N. Acad. Sci.* 2001; 936: 560–565.
26. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J.: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease; insights from Framingham Study. *Am. Heart J.* 1987; 113: 1006–1010.
27. McCarty M.F.: Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med. Hypotheses* 1999; 52: 465–477.
28. Myrup B., de Maat M., Rossing P., Gram J., Kluft C., Jespersen J.: Elevated fibrinogen and the relation to acute phase response in diabetic nephropathy. *Thromb. Res.* 1996; 81: 485–490.
29. Bruno G., Cavallo-Perin P., Barger G., Borra M., D'Errico N., Pagano G.: Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 653–657.
30. Knobl P., Scherthaner G., Schnack C., Pietschman P., Griessmache A., Prager R., Muller M.: Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045–1050.
31. Asakawa H., Tokunaga K., Kwakami F.: Elavation of fibrinogen and Thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus with retinopathy and nephropathy. *J. Diabetes Complications* 2000; 14: 121–126.
32. Bruno G., Cavallo-Perin P., Barger G., Borra M., D'Errico N., Pagano G.: Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 653–657.
33. Klein R.L., Hunter S.J., Jenkins A.J., Zheng D., Semler A.J., Clore J., Garvey W.T., the DCCT/EDIC Study Group: Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1439–1448.